Aus dem Rheumaforschungsinstitut am Landesbad Aachen
Leiter: Prof. Dr. A. Slauck.

Die Bestimmung der Eiweißfraktionen im Blutplasma, ihre Bedeutung für die Differenzierung rheumatischer Krankheitsbilder und ihre Beziehung zur Blutsenkungsreaktion.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät der

Rheinischen Friedrich Wilhelms-Universität

zu Bonn.

Vorgelegt am 8. Dezember 1938

von

Käthe Goepfert

aus Wegberg (Rhld.)

Bonn 1939
Anton Brand

Gedruckt
mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Bonn.

Referent: Prof. Dr. Slauck
Korreferent: Prof. Dr. Martini.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit.

Grundsätzlich werden am Landesbad Aachen im Rahmen des infektiösen Rheumatismus Krankheitsbilder bakterieller Streuung und fokaltoxitisch bedingte Rheumaformen unterschieden. In den Mittelpunkt der Betrachtung möchte ich nur den von einem Fokus ausgehenden Rheumatismus stellen.

Beim rheumatischen Streuinfekt brechen von eitrigen Herden an Tonsillen, Nasennebenhöhlen, Zähnen usw. Bakterien in die Blut- und Lymphbahn ein. Das weitere Schicksal dieses Infektes entscheiden die mehr oder weniger große Abwehrkraft des Gesamtorganismus und der Virulenzzustand des Erregers. Unter ungünstigen Bedingungen kann es zur Bakterienansiedlung am Endocard, im Venensystem usw. kommen. Umschriebene Herdnephritiden künden die Teilschädigung der Nieren durch Erythrocyturie an. Geräusche am Herzen verraten die Endocarditis. Subfebrile Temperaturen und allgemeines Krankheitsgefühl deuten an, daß es sich um eine Auseinandersetzung zwischen Gesamtorganismus und Erregern handelt. Im Laufe der Erkrankung können sich die Bakterien schließlich beliebig in Gelenken festsetzen und Arthritiden hervorrufen. Daß nach scheinbarer Abheilung die Krankheit von diesen Keimzentren aus zu jeder Zeit wieder aufflackern kann, ist verständlich. Es entwickelt sich in diesem Falle das Bild der chronisch rückfälligen Polyarthritis.

Diese Anschauung des ätiologisch-fokal bedingten Infektrheumatismus hat weitgehend ihre Anerkennung gefunden. Sie faßte jedoch nur die Keimstreuung aus einem Fokus ins Auge. Nicht berücksichtigt wurde aber bisher die Möglichkeit, daß allein durch Toxinüberwanderung aus fokalen Eiterungen über dem Nervenlymphweg zum Liquor rheumatische Krankheitsbilder — Fokaltoxikosen — mit charakteristischen klinischen Erscheinungsbildern entstehen können. Als erster hat Prof. Dr. Slauck in seinen Schriften, gestützt auf seine histologischen und tierexperimentellen Untersuchungen bei der Diphterie, dem Tetanus, Botulismus und

acidotischen Diabetes auch für den fokaltoxischen Rheumatismus auf diese Entstehungsform hingewiesen. Die vom Fokus zum Liquor neural abwandernden Gifte schädigen durch ihre Ankerung die Neurone des Rückenmarks und rufen durch Reizung der motorischen Teile das Kardinalsymptom der Fokaltoxikosen — das Muskelfibrillieren — hervor. Sie bewirken durch Inhibition der Ausgangsneurone des Sympathicus in den versorgten Kapillargebieten Ischämien und später Exsudationen, die über Gewebsacidosen und Decalcinierung die benachbarten Knochen zu Osteoporose, Mazeration und mechanisch-statischer Deformation in symmetrischer Anordnung führen. Die Entstehung der Myalgien einschließlich der Myogelosen und des Muskelhartspasmus (Hexenschuß, Steifhals), der Ischialgien und der Ischiasneuritis als perineurales Exsudat und schließlich der chronisch schleichenden Polyarthritis bzw. der Bechterew'schen Krankheiten finden so ihre Erklärung.

Eine toxische Schädigung des Herzens über den Vaguskern ist nun ebensogut denkbar, wie die Schädigung der Skelettmuskulatur über das zugehörige zentrale Neuron. Diese Auffasung ist umsomehr berechtigt, als sich bei vielen fokaltoxischen Krankheitsbildern Hypotonie, Bradycardie, Extrasystolen, anginöse Beschwerden als Ausdruck einer Giftwirkung auf das Herz finden.

Sämtliche primärchronische Polyarthritiden, Neuralgien, Myalgien, Bechterew'sche Erkrankungen wurden im letzten Jahr auf das Muskelfibrillieren hin am Landesbad Aachen beobachtet. Es fand sich in jedem Falle gleichzeitig mit einem toxinstreuenden Fokus. Diese Tatsachen in Verbindung mit der Symmetrie der Erkrankung, die von der spinalen Versorgung abhängt, dem Fehlen der Anzeichen einer bakteriellen Streuung (Endocarditis, Herdnephritis) und dem Verschwinden sämtlicher auf einen toxinstreuenden Fokus hinweisenden Symptome nach Entfernung des vermutlichen Krankheitsherdes ließen mit Recht eine Abgrenzung des Rheumatismus in bakterielle Streubilder und fokaltoxische Formen zu. Selbstverständlich kann ein Fokus gleichzeitig Bakterien- und Toxinstreuer sein. Es bietet sich uns dann die Mischform mit überwiegend fokaltoxischem Bild

oder vorwiegender Streuform, je nachdem welche Art der Fokustätigkeit überwiegt.

Daß der Rheumatismus nicht nur lokale Erkrankung eines Gelenkes oder einer Muskelgruppe ist, sondern eine Störung des Gesamtorgnismus darstellt, geht aus dem geschilderten Krankheitsablauf hervor und anderseits zeigen das die Beobachtungen am Krankenbett.

Stoffwechseluntersuchungen ergaben Änderungen in der Zusammensetzung des Blutes. Die oft erhöhte B.S.R. deutet unter anderem auf Verschiebungen im Blutweißbild hin.

Den Eiweißkörpern kommen nun im Stoffwechsel, im Wasserhaushalt, als Transportmittel, als Blutpuffer, bei immunbiologischen Vorgängen eine solche Bedeutung zu, daß ihr Verhalten bei den einzelnen rheumatischen Krankheitsbildern einer Überprüfung bedurfte.

Schon die Menge der Eiweißkörper legt die Vermutung nahe, daß sie wesentliche Aufgaben zu erfüllen haben. 80% der Trockensubstanz des Blutes besteht aus Eiweißkörpern. Etwa 200 g kreisen im Organismus des Erwachsenen. Sie stellen Riesenmoleküle dar mit einem Gewicht von 30 000 bis 150 000. Chemisch bauen sie sich auf aus einer Reihe von Aminosäuren. Sie unterscheiden sich voneinander durch Art, Zahl und Anordnung der einzelnen Bausteine. Darin liegt ihre große konstitutionschemische Variationsmöglichkeit begründet. Das Eiweißmolekül ist nun in der Lage, Carboxyl- als auch Aminogruppen abzudissoziieren. Es wird dadurch zum Träger elektrischer Valenzen, ja, es wird zum amphoteren Elektrolyten, das heißt, es kann je nach Art des Milieus als Anion oder als Kation auftreten.

Hauptcharakteristikum eines Eiweißkörpers ist sein isoelektrischer Punkt. Man versteht darunter diejenige Wasserstoffionenkonzentration, bei welcher gleichviel Anionen wie Kationen des Ampholyten in seiner Lösung enthalten sind, der Ampholyt wandert also sowohl zur Kathode als zur Anode. Im isoelektrischen Punkt trägt der Körper keine elektrische Ladung, er ist also am geringsten dissoziiert, besitzt daher die geringste Neigung, mit Säuren

und Basen Salze zu bilden. Bei dieser aktuellen Reaktion besteht die Neigung zum Auskristallisieren. Gelöste Kolloidteilchen besitzen die Fähigkeit, Wasser anzulagern; diesen Vorgang bezeichnet man als Hydratation. Im isoelektrischen Punkt ist nun die Anziehung der Eiweißkörper an die umgebenden Wassermoleküle, die Hydratation, am geringsten, das heißt die Stabilität der Lösung ist am geringsten, die Eiweißkörper fallen leicht aus. Die für die Ausflockung der Eiweißkörper optimale H-Ionenkonzentration wird also in ihrem isoelektrischen Punkt erreicht. Ferner ist der kolloidosmotische Druck, das ist die Kraft, mit der das Wasser von den Plasmakolloiden festgehalten wird, im isoelektrischen Punkt der Eiweißkörper am geringsten. Zusammenfassend ergibt sich, daß elektrische Aufladung, Dissoziation, Dispersion, Hydratation, Lösungsstabilität und kolloidosmotischer Druck im I.E.P. der Eiweißkörper am geringsten sind.

Das Blut enthält eine Reihe von Eiweißkörpern, die sich nach der alten Anschauung von Hammarsten je nach der Fällbarkeit mit Ammonsulfat in drei große Klassen einteilen lassen mit den Namen Plasmafibrinogen, Serumglobulin, Serumalbumin. Sie lassen sich wieder in beliebig viele Gruppen unterteilen. Dennoch hat die obige Einteilung ihre Berechtigung, da Fibrinogen, Globulin und Albumin sich in chemischer, physikalischer und immunbiologischer Hinsicht voneinander unterscheiden.

Fibrinogen fällt in 28% Ammonsulfatlösung aus.

Globulin fällt bei Halbsättigung mit Ammonsulfatlösung aus. Es zerfällt in zwei große Untergruppen:

a) Euglobulin ist wasserlöslich und fällt bei 28—32% Ammonsulfatsättigung aus.

b) Das Pseudoglobulin ist wasserlöslich und fällt bei 32—50% Ammonsulfatsättigung aus.

Das Albumin fällt zwischen 50% und 100% Ammonsulfatsättigung aus.

Den einzelnen Eiweißgruppen kommt nun ein bestimmter isoelektrischer Punkt zu. Er liegt für:

Fibrinogen	bei pH = 7,0
Globulin	bei pH = 5,4
Albumin	bei pH = 4,7

Die H-Ionenkonzentration des Blutes schwankt um pH = 7,5.

Je weiter aktuelle Reaktion des umgebenden Milieus u. isoelektrischer Punkt eines Eiweißkörpers auseinander liegen, umso größer sind seine elektrische Aufladung, Dissoziation, Hydratation, Lösungsstabilität, sein kolloidosmotischer Druck.

Aus der Lage des I.E.P. der einzelnen Eiweißkörper und der aktuellen Reaktion des Blutes erwächst die theoretische Forderung, daß die Eiweißkörper negative Ladung tragen, ferner, daß Albumin die größte, Globulin die kleinere, Fibrinogen die kleinste elektrische Ladung, Hydratation, Lösungsstabilität, Dispersion, den größten bzw. kleineren und kleinsten kolloidosomotischen Druck besitzen. Experimente stimmten mit diesen Forderungen überein.

Mit der Größe des Fibrinogen-Globulin- und Albumin-Anteils werden demnach elektrische Ladung, Hydratation, Lösungsstabilität, Dispersion und kolloidosmotischer Druck eines Lymph- und Blutplasmas schwanken. Im gleichen Sinne wird sich das Pufferungsvermögen im Blute ändern.

Mit ihren riesengroßen Molekülen stellen die Eiweißkörper ausgezeichnete Transportmittel dar, zumal sie die feinporige Kapillarwand unter normalen Bedingungen nicht passieren können. Die Albumine transportieren die Farbstoffe des Serums, sie treten deshalb bei Überschwemmung des Blutes mit Farbstoffen vermehrt auf. Die Globuline transportieren Lipoide, besonders das Cholesterin. Die Antitoxine, Präcipitine, Agglutinine und Lysine sind an das Pseudoglobulin gebunden. Bei erhöhter Abwehrtätigkeit im Blut treten daher die Globuline vermehrt auf. Sie verursachen wiederum eine Erhöhung der Blutsenkungsreaktion.

Stoff- und Wasseraustausch zwischen Blut und Gewebe hängen von dem Verhältnis ab, in dem Gewebs-, Filtrations- und kolloidosmotischer Druck zueinander stehen. Gewebs- und kolloidosmotischer Druck wirken dem Filtrationsdruck (= Blutdruck) entgegen. Da die Anziehungskraft der Plasmaeiweißkörper an die umgebenden Was-

sermoleküle den kolloidosmotischen Druck repräsentiert, dieser aber wiederum abhängt von der Lage des I.E.P. des betreffenden Eiweißkörpers, so muß er je nach dem Verteilungsverhältnis der einzelnen Eiweißkörper und nach ihrer Menge schwanken. Normalerweise werden kolloidosmotischer Druck und Gewebsdruck dem Blutdruck das Gleichgewicht halten. Überwiegen dagegen Gewebs- und kolloidosmotischer Druck, so wird es zu Austritt aus dem Gewebe kommen, sinken sie, so wird das Gewebe einen Teil des Blutplasmas aufnehmen.

Die Entstehung der Eiweißkörper ist noch unklar. Es bestehen darüber zwei Ansichten. Nach der Herzfeld-Klinger'schen Auffassung, die auch von Starlinger vertreten wird, sind die Eiweißkörper zellulären Ursprungs. Durch physiologische und pathologische Mauserung werden Zelltrümer zu Eiweißkomplexen zerschlagen. Diese gelangen über die abführenden Lymphwege schließlich ins Blut als fibrinogen- und globulinartige Stoffe. Ein weiterer Abbau zu Albumin findet wahrscheinlich in der Leber statt.

Andere Autoren verlegen den Entstehungsort der Eiweißkörper in die Leber, da parenchymatöse Lebererkrankungen mit Fibrinogen- und zum Teil auch Globulinverminderung einhergehen.

Der normale Gehalt des Blutes an Eiweißkörpern beträgt etwa 7—8 g%, der Anteil des Fibrinogens am Gesamtplasma 3—5%, der des Globulins 35—40%. Den Hauptanteil am Gesamteiweiß hat Albumin mit etwa 60%. Doch sind diese Werte großen Schwankungen unter pathologischen Bedingungen unterworfen. Das Gesamteiweiß kann bis zu 12 g% erhöht sein, es kann andererseits bis zu 4 g% absinken. Ebenfalls sind Verschiebungen im Bluteiweißbild möglich: Globulin und Fibrinogen können sich zu Gunsten des Albumins vermindern, man spricht dann von einer Rechtsverschiebung im Eiweißbild; anderseits kann sich das Fibrinogen auf Kosten des Albumins vermehren; es entsteht Linksverschiebung. Im allgemeinen kann man sagen, daß bei Eiweißzerfallstoxikosen (Neoplasmen, Phtise) und bei den humoralen Abwehrvorgängen die Eiweißkörper eine Verschiebung zur grobdispersen Phase hin erfahren, das heißt,

es tritt Linksverschiebung ein; bei abnormer Funktion des Leberprenchyms resultiert eine Rechtsverschiebung.

Ich habe nun bei rund 60 Rheumakranken — bei fokaltoxischen Formen und bakteriellen Streubildern — die Eiweißfraktionen im Blute bestimmt.

Sämtliche Untersuchungen machte ich im Laboratorium des Rheumaforschungsinstitutes beim Landesbad Aachen unter Herrn Professor Dr. Slauck.

Methode.

Im Prinzip hielt ich mich an das Trennungsverfahren der Fraktionierung durch Neutralsalzfällung. Im Anschluß an die Eiweißfällung habe ich den Stickstoff nach der Mikromethode von Kjeldahl bestimmt und daraus den Eiweißgehalt berechnet.

Ich ging nach der etwas modifizierten Methode von Medes vor (s. Hinsberg, Chemische Bestimmungsmethoden, II. Teil.)

Folgende Lösungen wurden benutzt:

1. 25% Natriumsulfat. Kleine Mengen Natriumsulfat wurden in Porzellanschalen geglüht und im Exsiccator getrocknet. Daraus stellte ich eine 25%-Lösung her, die für jeden Versuch frisch bereitet wurde.

2. Pufferlösung wurde nach Berglund hergestellt.

29,6 ccm n Na OH + 50 ccm m KH_2PO_4 (n Na OH = 40,005 g ad 1000 ccm, m KH_2PO_4 = 136,14 ad 1000 ccm) wurden in destilliertem Wasser gelöst und ad 100 ccm aufgefüllt.

3. 50% Trichloressigsäure wurde als zweites Fällungsmittel benutzt.

4. 10% Natronlauge als Eiweißlösungsmittel. 5 ccm Blut, aus der Armvene entnommen, wurden mit 40 mg Kaliumoxalat versetzt und gleich durch Zentrifugieren von den korpuskulären Elementen befreit.

Ausführung:

Aus einer Mikrobürette wurden 3 graduierte Zentrifugengläser mit 0,00; 4,28; 8,83 ccm 25% Natriumsulfatlösung gefüllt. Da das Natriumsulfat beim Erkalten auskristallisierte und dadurch die Bürette verstopfte, habe ich eine heiße Lösung angewandt. Jedes Gläschen wurde mit 0,4 ccm Pufferlösung — zur Einstellung des optimalen pH — und Wasser auf 9,5 ccm aufgefüllt und bis zum Temperaturausgleich in ein Wasserbad von 35° gebracht. In Glas 1 und 2 kamen je 0,2, in Glas 3 0,4 ccm Oxalatplasma. Nach dem Mischen wurden die Gläschen ad 10,0 ccm mit Aqua dest. gefüllt. Die Gläser blieben 3 Stunden im Wasserbad von 35°, wo die Eiweißfällung vor sich ging.

In Glas 1, das kein Natriumsulfat enthält, wird kein Eiweiß, in Glas 2 mit 4,28 ccm Neutralsalz wird Fibrinogen, in Glas 3 Fibrinogen und Globulin gefällt.

Ich habe die Lösung fifltriert und 9 ccm Filtrat in graduierten Zentrifugengläsern gesammelt. Um ein Auskristallisieren des Natriumsulfats zu vermeiden, habe ich das Filtrieren möglichst schnell und bei möglichst höherer Temperatur ausgeführt. Ich mußte deshalb auf das langdauernde Filtrieren durch gehärtete Filter verzichten und habe doppelte ungehärtete Filter gewählt.

Dem Filtrat wurden 1 ccm Trichloressigsäure zugesetzt; man läßt 10 Minuten bei Zimmertemperatur stehen. Das restliche Eiweiß sollte im Wasserbad von 50° in 10 Minuten ausgeflockt werden. Ich erzielte eine vollkommene Aussalzung erst in 20—30 Minuten.

Angeblich genügte 20 minutenlanges scharfes Zentrifugieren, um das Eiweiß zu sedimentieren. Da mir bei hoher Tourenzahl die Gläser sprangen, bei geringer das Eiweiß nicht sedimentierte, habe ich dickwandige Gläser aus Ienaerglas verwandt und konnte nun bei etwa 2800 Umdrehungen pro Minute in 45 Minuten das Eiweiß im Bodensatz gewinnen. Jedoch ließ sich auch jetzt noch nicht die darüberstehende Flüssigkeit — wie in der Methode angegeben — glatt abgießen; ich habe sie deshalb an der Wasserstrahlpumpe mittels einer langen Kapillare abgesaugt.

Der Rückstand wurde in einigen Tropfen 10% Natronlauge gelöst, die Gläser mit Aqua dest. auf 9,0 ccm aufgefüllt. Von dieser Lösung wurden 3 ccm mit 1 ccm konzentrierter Schwefelsäure und einigen Tropfen Kupfersulfatlösung verascht und nach Kjeldahl überdestilliert.

Das bei der Destillation entstehende Ammoniak gelangt in ein Gefäß, das mit 10 ccm n/200 Schwefelsäure mit Jodatzusatz gefüllt ist. Ein Teil der Schwefelsäure wird von dem überdestillierten Ammoniak gebunden. Die Titration wird mit n 200 Natriumthiusulfat ausgeführt. Die Schwefelsäure setzt eine bestimmte Menge Jod in Freiheit. Diese richtet sich nach der Säuremenge, ist also kleiner, wenn die Schwefelsäure bereits durch Ammoniak gebunden wurde. Das Jod wird mit n/200 Natriumthiusulfatlösung titriert, nachdem man KJ und Stärke zugesetzt hat.

Ausführung der Titration:

1 ccm KJ-Lösung wird dem Destillat zugesetzt. Nach 5 Minuten gibt man einige Tropfen Stärkelösung hinzu. Aus einer graduierten Mikrobürette titriert man n/200 Natriumthiusulfatlösung hinzu, bis die Blaufärbung eben verschwunden ist. Falls innerhalb von 3 Minuten wieder Blaufärbung auftritt, muß nochmals titriert werden. Die freigebliebene Schwefelsäure wird durch Hinzufügen des Natriumthiusulfates neutralisiert. Die Menge der durch Ammoniak gebundenen Schwefelsäure ergibt sich demnach aus der Differenz von vorgelegter Säure und verbrauchter Thiusulfatlösung. Multipliziert man diesen Wert mit 0,07, so ergeben sich die Milligramm Stickstoff in der angewandten Flüssigkeitsmenge.

Beispiel der Berechnung:

Wurden 10 ccm n/200 H_2SO_4 vorgelegt, zum Zurücktitrieren 4,5 ccm n/200 Natr. Thiusulf. verbraucht, so wurden 10,0—4,5 = 5,5 Schwefelsäure durch Ammoniak neutralisiert. In der angewandten Flüssigkeitsmenge befindet sich demnach $5{,}5 \times 0{,}07 = 0{,}385$ mg N_2. Da das Eiweiß durchschnittlich 16% Stickstoff ent-

hält, errechnet sich der Eiweißgehalt durch Multiplikation der Stickstoffmenge mit 6,25.

Beispiel der Berechnung des Eiweißes.

Folgende Stickstoffwerte seien durch Überdestillation nach Kjeldahl in den Niederschlägen festgestellt:

Nd. 2,35 mg N_2
Nd. 2,25 mg N_2
Nd. 3,20 mg N_2
} die aus 9 ccm der Lösung stammen.

Die gefundenen Stickstoffwerte sind zunächst mit $\frac{10}{9}$ zu multiplizieren, um auf das Ausgangsvolumen von 10 ccm zu kommen. Durch weitere Multiplikation mit 6,25 ergibt sich der Eiweißgehalt in 10 ccm Filtrat.

I. Ges Eiweiß $\frac{2{,}35 \times 10 \times 6{,}25}{9} = 16{,}321$ mg in 2 ccm Oxalatplasma. In 0,1 ccm Plasma 8,16 mg Eiweiß.

II. Albumin + Globulin $= \frac{2{,}25 \times 10 \times 6{,}25}{9} = 15{,}625$ in 0,2 ccm. In 0,1 ccm 7,81 mg Eiweiß.

III. Albumin $= \frac{3{,}20 \times 10 \times 6{,}25}{9} = 22{,}22$ in 0,4 ccm. In 0,1 ccm Oxalatplasma 5,56 mg Eiweiß.

Daraus ergibt sich:

Albumin = 5,56 mg
Globulin = 2,25 mg
Fibrinogen = 0,35 mg
} In je 0,1 ccm Oxalatplasma.

Die Methode bereitete zunächst einige Schwierigkeiten. Erst nach etwa vier Wochen, als Parallelversuche die gleichen Ergebnisse zeigten, begann ich mit den eigentlichen Bestimmungen.

I. Primär chronische Polyarthritis.

Lfd. Nr.	Absolute Werte in g%				Anteil am Gesamtplasmaeiweiß in %			Eiweißquotient Alb./Glob.	B.S.R.	Stadium
	Fibrinogen	Globulin	Alb.	Gesamteiweiß	% Fibrinogen	% Glob.	% Alb.			
1	1,0	3,1	4,1	8,4	11,9	39,3	48,8	1,24	2 4	I II
2	0,9	3,0	4,6	8,5	10,6	35,3	54,1	1,35	12 29	II
3	0,4	4,75	3,35	8,5	4,7	55,9	39,4	0,70	12/30	II
4	0,25	4,9	2,2	7,35	3,4	66,7	29,9	0,44	15 30	II
5	0,5	5,25	3,95	9,7	5,2	54,1	40,7	0,75	50 75	II
6	0,75	2,45	4,2	7,4	10,1	33,1	56,8	1,71	25/57	II
7	0,3	2,2	5,9	8,4	3,6	26,2	70,5	2,68	25/41	II
8	0,7	4,15	4,2	9,05	7,7	45,9	46,4	1,01	55 90	II
9	0,25	4,45	4,4	9,1	2,7	48,9	48,4	0,98	18/44	II
10	0,7	3,15	4,45	8,3	8,4	38,0	53,6	1,41	12/33	II
11	0,2	5,0	3,6	8,8	2,3	56,8	40,9	0,72	16 30	II—III
12	0,6	4,1	3,7	8,4	7,1	48,8	44,1	0,90	10 28	II—III
13	0,3	3,45	5,65	9,4	3,2	36,7	60,1	1,63	27 45	III
14	0,3	2,8	4,8	7,9	3,8	35,4	60,8	1,71	6/23	III
15	0,4	3,2	4,6	8,2	4,9	39,0	56,1	1,43	24 53	III
16	0,6	4,55	3,55	8,7	6,9	52,3	40,8	0,78	90/115	III—IV

II. Bechterew.

17	0,3	3,05	6,4	9,75	3,1	31,3	65,6	2,09	20/40	I
18	0,4	2,7	4,6	7,7	5,2	35,1	59,7	1,70	15 35	II+Inf.
19	0,9	3,3	4,1	8,3	10,8	39,8	49,4	1,24	17/40	II
20	0,6	2,9	5,1	8,6	7,0	33,1	59,3	1,75	4/13	II+Inf.
21	0,65	3,6	4,4	8,65	7,5	41,6	50,9	1,22	6/22	II—III
22	0,5	2,15	5,5	8,5	6,1	26 2	67,7	2,58	33/55	II—III
23	0,2	2,6	4,6	7,4	2,7	35,1	62,2	1,76	24/57	II—III
24	0,6	3,5	5,1	9,2	6,5	38,1	55,4	1,45	22/45	III
25	0,3	2,4	5,4	8,1	3,7	23,6	66,7	2,25	5/21	IV

Fokaltoxische Neuromyalgien (Prodromalstadium).

26	0,3	1,65	6,35	8,3	3,6	19,9	76,5	3,84	10/26	
27	2,0	2,1	5,0	9,1	22,0	23,1	54,9	2,37	1/3	
28	0,2	3,1	4,9	8,2	2,4	37,8	59,8	1,58	3/7	
29	0,5	2,8	5,2	8,5	5,9	32,9	61,2	1,85	2/6	
30	0,3	1,8	5,1	7,2	4,2	25,0	70,8	0,83	3/8	

III. Neuromyalgien mit überwiegend fokaltoxischem Bild.

Lfd. Nr.	Absolute Werte in g%				Anteil am Gesamtplasmaeiweiß in %			Eiweißquotient Albumin / Globulin	B. S. R.	
	Fibrinogen	Globulin	Alb.	Gesamteiweiß	% Fibrinogen	% Glob.	% Alb.			
31	0,2	3,7	5,1	9,0	2,2	41,1	56,6	1,37	5/2	(In Abheilung!)
32	0,25	2,25	4,5	7,0	3,6	32,1	64,3	2,0	3/10	
33	0,7	4,35	3,75	8,8	8,0	49,4	42,6	0,86	4/15	
34	0,4	4,4	3,5	8,3	4,8	53,0	42,2	0,79	5/18	
35	0,8	4,8	3,0	8,6	9,3	55,8	34,9	0.62	3/7	
36	1,5	2,2	4,4	8,1	18,5	27,2	54,3	2,0	2/5	
37	0,15	2,7	4,1	7,25	2,1	37,2	60,7	1,62	3/10	
38	0,15	2,0	4,8	6,95	2,1	28,8	69,1	2,40	8/9	
39	0,5	3,8	3,35	7,65	6,5	49,5	43,8	0,88	1/2	
40	0,2	3,55	4,45	8,2	2.4	43,3	54.3	1,25	2/3	

IV. *Neuromyalgien fokaltoxischer Genese mit gleichzeitiger bakterieller Streuung.* (= Mischformen.)

41	0,7	1,7	5,4	7,8	9	21,8	69,2	3,17	9/20	
42	0,3	2,5	5,4	8,2	3,7	30,5	65,8	2,16	5/18	
43	0,3	3,4	4,8	8,5	3,5	40,0	56,5	1,41	4/15	
44	0,4	3,2	5,8	9,4	4,3	43,0	61,7	1,81	14/32	
45	0.6	2,16	5,1	7,85	7,6	27,4	65,0	2,37	3/8	
46	0,2	2,3	5,2	7,7	2,6	29,9	67,5	2,26	11/23	
47	0,4	2,3	5,6	8,3	4,8	27,7	67,5	2,43	18/30	
48	0,25	1,75	5,7	7,7	3,3	22,7	74,0	3,25	4/13	
49	0,4	1,3	6,5	8,2	4,9	15,9	79,2	5,0	18/41	
50	0,2	3,4	4,8	8,4	2,4	40,5	57,1	1,41	4/12	
51	0,2	3,3	5,7	9,2	2,2	35,9	61,9	1,72	2/7	
52	0,6	3,85	5,1	9,55	6,3	40,3	53,4	1,32	8/24	
53	0,45	3,25	5,55	9,25	4,9	35,1	60,0	1,70	26/55	
54	0,45	3,5	5,0	8,95	5,0	39,1	55,9	1,42	18/37	
55	1,4	2,2	4,6	8,2	17,1	26,8	56,1	2,09	13/27	
56	0,35	1,05	6,0	7,4	4,7	14,2	81,1	5,71	3/9	
57	0,2	2,7	4,5	7.4	2,7	36,5	60 8	1,66	1/2	
58	0,7	2,3	5,5	8,5	8,2	27,1	64,7	2,39	12/30	
					Varia					
59	0,5	2,7	4,75	7,95	6,3	34,0	59,7	1,75	2/4	icterus catarrhalis
60	0,4	2,9	5,1	8,4	4,8	34,5	60,7	1,75	5/8	Zustand nach Pleuritis

Aus den Tabellen ergibt sich:

I. Im exsudativen Stadium der primär-chronischen Polyarthritis lagen die absoluten Albuminwerte des Blutplasmas zwischen 3,6 und 4,5 g% und zwar bei 8 von 12 Fällen. In 2 Fällen wurden Albuminwerte sogar unter 3,5 g% gefunden.

Der Anteil des Albumins am Gesamtplasmeiweiß betrug in 8 Fällen bis zu 50%, in 10 Fällen bis zu 55%, das ist also unter der Norm (60—62%).

In einem Fall erreichte das Albumin einen über der Norm liegenden Wert mit 5,9 g% = 70,2% des Gesamteiweißes.

Die Globulinwerte lagen entsprechend höher. Sie dürfen wohl, z. T. in Verbindung mit den erhöhten Fibrinogenwerten, für die Senkungsbeschleunigung der roten Blutkörperchen verantwortlich gemacht werden.

Das Absinken des Eiweißquotienten, der normalerweise 1,5—2,5—3,0 beträgt, von den Amerikanern bei der primär chronischen Polyarthritis festgestellt, konnte in 8 von 12 Fällen bestätigt werden. In 6 Fällen lag der Eiweißquotient sogar unter 1,0.

Im III.—IV. Stadium der primär chronischen Polyarthritis erreicht das Albumin wieder annähernd normale Werte mit 4,6 bis 5,65 g%, das ist 56—60% des Gesamteiweißes. Abweichend davon fand ich in einem Fall einen niedrigeren Albuminwert mit 3,55 g% = 40,8%.

Die Globulinwerte lagen um 35—40%, sind also als normal anzusehen. Sie kommen mithin nicht ursächlich für die Senkungserhöhung in Frage.

II. Beim beginnenden Bechterew und den zur Ruhe gekommenen Formen (Stadium III und IV) können die Albuminwerte als normal angesehen werden (um 60% liegend). Im exsudativen Stadium werden jedoch auch hier die Albuminwerte verringert gefunden. Ist dagegen der Be. durch bakterielle Streuung kompliziert, so sinkt das Albumin nicht ab (Nr. 18 und 22).

Der Eiweißquotient war normal, abgesehen vom exsudativen Stadium. Die erhöhte Senkung kann zum Teil durch Fibrinogen = und Globulinerhöhung erklärt werden.

III. Fokaltoxische Neuromyalgien im Prodromalstadium bieten in Bezug auf das Bluteiweißbild nichts besonderes. Auffallend war nur ein Fall mit abnorm hohem Albuminwert von 76,5% des Gesamteiweißes. Trotz Senkungserhöhung war der Fibrinogenwert normal, der Globulinwert sogar abnorm niedrig (19,9%). Der Eiweißquotient war dabei entsprechend hoch (3,84).

Neuromyalgien mit überwiegend fokaltoxischem Bild zeigten in 8 von 10 Fällen absolute Albuminwerte bis zu 4,5 g%. Bei Nr. 31 mit Albumin = 5,1 g% handelte es sich um einen in Abheilung begriffenen Prozeß. In 6 von 10 Fällen betrug der Albuminanteil am Gesamteiweiß bis zu 55%, lag also ebenfalls unter der Form. Die Höhe des relativen Albuminwertes bei gleichzeitigem niedrigen absuluten Wert in Nr. 32; 37 und 38 ist durch das Absinken des Gesamteiweißes bedingt.

Die zum Teil absolute und auch relative Höhe des Fibrinogens und Globulins verursachte keine Beschleunigung der B.S.R.

Der Eiweißquotient war fast normal, in 6 von 10 Fällen erreichte er jedoch nicht das Minimum von 1,5.

IV. Wesentlich höher fand ich die Albuminwerte bei den Neuromyalgien fokaltoxischer Genese mit gleichzeitiger bakterieller Streuung (Mischformen). Mindestalbuminwert war 4,5 g%. In den meisten Fällen, und zwar in 13 von 18, betrug das Albumin mehr als 5,0 g%. Der Anteil des Albumins am Gesamtplasmaeiweiß lag in diesen 13 Fällen über 60%, erreichte einen Maximalwert mit 81,8%. Die entsprechend niedrigen Globulinwerte können nicht für die erhöhte Blutkörperchensenkung verantwortlich gemacht werden.

Der Eiweißquotient lag in den meisten Fällen zwischen 1,5 und 3,0. Unter 1,5 fand ich ihn in 4, über 3,0 ebenfalls in 4 Fällen. In keinem Fall war er kleiner als 1,0.

Zusammenfassend ergibt sich:

Fokaltoxische Krankheitsbilder (chronisch-schleichende Polyarthritis, Bechterewsche Erkrankung, fokaltoxische Neuromyalgien) zeigen auf der Höhe der Erkrankung ein Absinken des absoluten und meist auch des relativen Albuminwertes, während Erkrankungen

mit bakterieller Streuung meist normale und teils abnorm hohe Albuminwerte zeigen.

Die beschleunigte Senkung der roten Blutkörperchen kann nur zum Teil durch Fibrinogen- und Globulinerhöhung erklärt werden. Ich fand einerseits beschleunigte B.S.R. ohne Erhöhung des Globulins und Fibrinogens, anderseits Globulin- und Fibrinogenzunahme bei normaler B.S.R.

Es drängt sich nun die Frage auf, wohin das Albumin gelangt, es muß irgendwie im Stoffwechsel verschwinden. Wie die Toxine schädigend auf die motorischen Vorderhornganglienzellen einwirken und dadurch die zugehörigen Muskelgruppen schädigen, wäre eine toxische Störung der Gefäßnerven denkbar. Ein Undichtwerden der Kapillaren durch Dysinnervation wäre die mögliche Folge. Die sonst für die Eiweißkörper semipermeable Membran läßt nun die Albumine durch die großporiger gewordenen Kapillarwände hindurchtreten; denn schließlich haben die Albumine als die kleinsten Eiweißmoleküle die erste Chance, die geschlossene Blutbahn zu verlassen.

Wir wissen, daß bei der primär chronischen Polyarthritis die Kapillaren lokal durch Säure, die bei der Gewebsentzündung entsteht, geschädigt werden. Sie lassen nun abnorm viele Blutbestandteile durchdringen, es entsteht das Gelenk-Exsudat. Möglicherweise treten auch hier Albumine aus, es kommt zum Sinken des Albuminspiegels im Blut. Das Exsudat wäre einmal auf seinen Albumingehalt zu untersuchen.

Bei den Neuromyalgien werden die Verhältnisse anders liegen. Die veränderte Stoffwechsellage im toxingeschädigten Muskel mag auch ihre Rückwirkungen auf die Kapillaren haben. Einerseits könnte eine Kapillar w a n d schädigung entstehen, die kleinen Eiweißmoleküle durchdringen die Membranen und gelangen ins Gewebe.

Nach H u e c k und H ü l s e spielt die Kapillarwand beim Stoffaustausch eine geringere Rolle als der jeweilige Zustand von Blut und Gewebe. Danach wäre unter Umständen eine abnorme Zelltätigkeit des toxingeschädigten Muskels für die Abwanderung der Albumine aus dem Blut verantwortlich zu machen. Wie bei der akuten Glomerulonephritis die Glomerulosepithelien durch aktive

Tätigkeit Albumine aufnehmen und sezernieren, so mögen die geschädigten Muskelzellen auch Albumine aufnehmen und im Gewebe speichern.

Der Fokaltoxiker weist vielfach Durchblutungsstörungen auf. Durch Verlangsamung des Blutstroms in den Kapillaren kommt es aber zum Austritt von Blutbestandteilen. Bei völligem Stocken des Blutes nimmt das Gewebe Stoffe auf, die unter physiologischen Bedingungen in der Blutbahn bleiben. So mögen auch die Albumine mit ins Gewebe abwandern.

Aus Versuchen von Frl. Heitzer am Landesbad Aachen geht hervor, daß bei den meisten fokaltoxischen Krankheitsformen ein Vitamin C-Defizit vorliegt. Da nun Gable und Kirchberg bei Vitamin C-Mangel in vielen Fällen eine herabgesetzte Kapillarresistenz fanden, andere Autoren aber den kapillaren Widerstand durch Ascorbinsäureinjektionen heben konnten, ist eine Kapillarwandschädigung durch Vitamin C-Defizit in Verbindung mit lokalen Störungen denkbar. Die Albumine können nun abwandern.

Bei der Bedeutung, die der Leber im Eiweißhaushalt zukommt, dürfte man auch mit einer abnormen Funktion dieses Organs bei fokaltoxischen Erkrankungen rechnen.

Mit der Verminderung der Albumine im Blute geht nach obigen Ausführungen ein Absinken des kolloidosmotischen Drucks einher, der wiederum eine allgemeine Bereitschaft zu Ödemen zur Folge hat. Jedoch werden ausreichende Regulationskräfte dies verhindern, da schließlich das physiko-chemische System des Blutes fein abgestimmt ist und bei Versagen des einen Faktors andere Kräfte wieder das Gleichgewicht herstellen.

Verwunderlich ist, daß die Globuline in dem Maße zunehmen, in dem sich die Albumine verringern. Die Leber ist nun in der Lage, den Gesamteiweißgehalt des Blutes weitgehend zu überwachen und konstant zu halten. Dazu kommt, daß sie nach Codaunis die Verluste des Körpers an Fibrinogen und Globulin wesentlich schneller als die an Albumin ersetzt.

Es bliebe noch die Frage zu erörtern, wie sich die Änderungen im Bluteiweißbild, speziell Fibrinogen- und Globulinvermehrung zur Blutsenkungsreaktion verhalten. Höber und seine Schule vertreten folgende Ansicht: Die Erythrocyten sind Träger elektrischer Valenzen und halten sich durch die gleichsinnige Ladung gegenseitig in Schwebe. Fibrinogen und Globulin, die beide weniger beziehungsweise gar keine elektrische Ladung tragen, bringen die Erythrocyten zur Entladung. Sie stoßen sich jetzt nicht mehr gegenseitig ab, es kommt zur Zusammenlagerung von roten Blutkörpern, die Erythrocyten sinken zu Boden. Solange aber Agglomerate sich bilden, ist die Senkungsgeschwindigkeit beschleunigt.

Nach Fahraeus ist neben dem Anionenbildungsvermögen der Eiweißkörper ihre Instabilität für die Agglomeratbildung maßgebend. Sie ist aber wiederum von vielen anderen Faktoren abhängig.

Bei meinen Ergebnissen konnte ich nur zum Teil die erhöhte Senkung durch Fibrinogen- und Globulinvermehrung erklären.

Da schließlich viele Faktoren die Senkung zu beschleunigen vermögen, anderseits senkungshemmende Ursachen hinzutreten können, so kann beim Zusammenspiel mehrerer Größen einmal erhöhte B.S.R. bei normalem Fibrinogen- und Globulingehalt, ein andermal normale Blutkörperchensenkung bei Überwiegen von Fibrinogen und Globulin sich ergeben. In den Fällen, in denen die Menge der grobdispersen Eiweißkörper nicht mit der Senkungshöhe übereinstimmte, ist die erhöhte B.S.R. in anderen Ursachen zu suchen.

Die kurze Zusammenfassung ergibt, daß die beiden großen rheumatischen Krankheitsgruppen — fokaltoxische Form und Infektform — sich in ihrem Bluteiweißbild voneinander unterscheiden. Eine größere Versuchsreihe würde dies vielleicht noch klarer herausstellen.

Ich hoffe, daß in Verbindung mit anderen Beobachtungen, auch diese Erkenntnisse geeignet sind, einiges Licht auf das pathologisch-physiologische Geschehen der rheumatischen Erkrankungen zu werfen.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Slauck für die liebenswürdige Überlassung des Themas, sein Entgegenkommen bei der Durchführung der Laboratoriumsversuche sowie für die Durchsicht der Arbeit zu danken. Herrn Oberarzt Dr. Gehlen spreche ich für die Hilfe bei der Sichtung des Krankengutes, Herrn Prof. Dr. Martini für die Übernahme des Korreferates meinen Dank aus.

Literaturverzeichnis.

Becher-Bohnenkamp etc.: Lehrbuch der pathologischen Physiologie.

Codaunis: La protidémie et la pression osmotique des protides

Dalldorf u. Russel: Die Wirkung von C-Vitamin-Säureinjektionen auf den kapillaren Widerstand (I. amer. med. Assoc. 1935 Mai 11).

Fischer: Über die chemischen Grundlagen und die klinische Bedeutung der Eiweißdifferenzierung im Blutserum (Klin. Wschr. 8 Nr. 50).

Gable und Kirchberg: Beobachtungen über die Resistenz der Hautkapillaren. XXIII. Tagung der nordwestd. Gesellsch. f. innere Med., Kiel 26. u. 27. 6. 1936.

Gehlen, H.: Neuere Erkenntnisse auf dem Krankheitsgebiet der primär chronischen Polyarthritis und ihre Auswertung für die Therapie (Sonderabdruck aus den Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft f. innere Medizin).

Hinsberg: Chemische Bestimmungsmethoden II. Teil.

Holzweißig, M.: Die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten u. der Fibrinogengehalt des Blutes bei chronischen Gelenkerkrankungen (Mitt. aus den Grenzgebieten der Med. u. Chir. Bd. XXXIX, Heft 1).

Kapsenberg, G.: Wassermann-, Sachs-, Georgi-Reaktionen, Agglutinierung, Konstellation und Funktion der Serumeiweißkörper (Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 1926, I. S. 2565—2569).

Kollert u. Starlinger: Über die Bedeutung des Plasmaeiweißes für die Klinik und Behandlung von Nierenleiden (Wiener klin. Wschr. 1922 Nr. 7).

Kylin Eskil: Ist es berechtigt, das Bluteiweiß als ein spezifisches Organ aufzufassen? Med. klin. 1935, Nr. 6).

Lester, Davidson and Frazier: Blood fibrin changes in various diseases with special reference to diseases of the liver (Arch. of intern. med. 1925 Februar).

Melka und Billes: Verhältnis der Fraktion der labilen Globuline zum Gesamtserumeiweiß bei einigen pathologischen Zuständen (Bratislaaver ärztl. Zeitung VI Nr. 9 u. 10 1927).

Reichel, H.: Blutkörperchensenkung.

Reports on Chronic Rheumatic Diseases. The Third Annual Report of the British Committee on chronic Rheumatic Diseases.

Pincussen, L.: Mikromethodik. Quantitative Bestimmung der Harn- und Blutbestandteile in kleinen Mengen.

Salomon: Über die Senkungsreaktion der roten Blutkörperchen und ihre Beziehung zu den Gloubinen des Blutes (Zeitschr. f. klin. Med. 99 Bd. — S. 239).

Slauk: Über ein auffallend regelmäßig vorkommendes Muskelphänomen bei Fokalinfektion und seine Verwendbarkeit für die Praxis (Klin. Wschr. Mai 1937).

— Rheumatische Krankheitsbilder (Wschr. f. praktische Ärzte „Med. Klinik" 1937, Nr. 14 u. 15).

— Zur Frage der Herdsanierung und des Aufbaues einer Rheumaprophylaxe (Münchner Med. Wschr. 1937 Nr. 23, S. 881).

— Zur Therapie der chronischen Polyarthritis (Therapie der Gegenwart. März 1937).

— Beobachtungen am Rheumaherzen und ihre Auswertungen für die Therapie (Münchener Med. Wschr. 1937, Nr. 34, S. 1321).

— Produktive u. exsudative Formen des Rheumas (Der Balneologe, 4. Jhrg. 1937, Heft 3).

Starlinger: Über die klinische Bedeutung des physiko-chemischen Zustandes der zirkulierenden Eiweißkörper des Blutes und Gewebes (Ref. i. Zentralbl. f. innere Med. 1927 Nr. 17).

Vanncura: Beziehungen des osmotischen Drucks der Bluteiweißstoffe zur Entstehung des Ödems (Zentralbl. f. innere Med. 1930, Nr. 6 S. 126).

LEBENSLAUF.

Ich, Käthe Goepfert, wurde am 22. November 1911 als Tochter des Baumeisters Heinrich Goepfert und seiner Ehefrau Margarete, geb. Coenen zu Wegberg im Rheinland geboren. In Wegberg besuchte ich vier Jahre die Volksschule, anschließend das Marienlyzeum zu M.Gladbach. Im Februar 1932 erhielt ich am Staatlichen Oberlyzeum M.Gladbach das Zeugnis der Reife. Das medizinische Studium nahm ich im Herbst 1932 auf, studierte an den Universitäten Innsbruck und Köln, wo ich im März 1934 das Vorphysikum bestand. Im März 1935 legte ich die ärztliche Vorprüfung an der Universität Würzburg ab. In den klinischen Semestern studierte ich an den Universitäten Würzburg und Freiburg i. Br. Im SS. 1938 bestand ich das medizinische Staatsexamen an der Universität Freiburg i. Br.